



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### **Colangite Biliar Primária: abordagem terapêutica presente e futura**

Mariana Maia e Silva

---

**Junho'2018**

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### **Colangite Biliar Primária: abordagem terapêutica presente e futura**

Mariana Maia e Silva

**Orientado por:**

Dra. Narcisa Fatela

---

**Junho'2018**

## Resumo

A colangite biliar primária (CBP) é uma doença autoimune e colestática crônica, que evolui para cirrose. Afeta predominantemente mulheres de meia idade e caracteriza-se pela destruição dos ductos biliares intralobulares.

Os principais mecanismos fisiopatológicos são a ativação de células T citotóxicas e a produção de anticorpos antimitocondriais (AMA) contra a subunidade E2 do complexo piruvato desidrogenase (PDC-E2), e a diminuição do bicarbonato nos ductos biliares, com consequente aumento da toxicidade dos ácidos biliares e apoptose das células ductais. O recetor farnesóide X (FXR), quando estimulado, diminui a produção e aumenta a excreção dos ácidos biliares. Estudos genéticos demonstraram que a existência de alguns polimorfismos em genes do antígeno leucocitário humano (HLA) e não-HLA contribuem para o desenvolvimento da doença.

O tratamento tem como objetivos a prevenção da progressão da doença e o tratamento das suas complicações, que podem ser bastante debilitantes: prurido, fadiga, malabsorção, défices vitamínicos, hipercolesterolemia, síndrome *sicca* e hipotireoidismo. O ácido ursodesoxicólico (AUDC) é utilizado como fármaco de primeira linha, sendo o único capaz de alterar a história natural da doença, atrasando a sua progressão. A avaliação da resposta bioquímica após 12 meses de tratamento permite estratificar os doentes em baixo ou alto risco de progressão. Cerca de 40% dos doentes não respondem ou têm resposta incompleta ao AUDC, aos quais se associa o ácido obeticolico (ACO). Atualmente há vários fármacos em estudo, como o budesonido ou os fibratos.

Palavras-chave: cirrose biliar primária; colestase; ácido ursodesoxicólico; ácido obeticolico; transplante hepático.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## **Abstract**

Primary biliary cholangitis is a chronic autoimmune cholestatic liver disease, which will culminate in cirrhosis. It affects predominantly middle-age women and it is characterized by the destruction of the intralobular biliary ducts.

Its chief pathophysiologic mechanisms are the activation of cytotoxic T cells and the production of AMA against PDC-E2, and the loss of the biliary bicarbonate umbrella due to the reduction of the genetic expression of AE2, which leads to increased biliary acid toxicity and apoptosis. The FXR, when stimulated, reduces the production and increases the excretion of biliary acids. Genome-wide association studies have demonstrated several HLA and non-HLA polymorphisms that contribute to the development of the disease.

The aims of the treatment are the prevention of disease progression and the management of its occasionally debilitating complications: pruritus, fatigue, malabsorption, vitamin deficiencies, hypercholesterolemia, sicca syndrome and hypothyroidism. AUCD is the only drug capable of delaying the progression of the disease and is recommended as the first-line therapy. The biochemical response after 12 months of treatment is used for the risk stratification of the patients. About 40% of patients do not respond or have an incomplete response to AUCD, requiring combination therapy with AOC. There are several drugs undergoing clinical trials, such as budesonide and fibrates.

**Keywords:** primary biliary cholangitis; cholestasis; ursodeoxycholic acid, obethicholic acid; liver transplantation.

## Índice

Resumo .....	3
Abstract .....	4
Acrónimos .....	6
Introdução .....	7
Fisiopatologia .....	7
Fatores genéticos .....	8
Fatores ambientais .....	9
Terapêutica .....	11
Controlo sintomático .....	11
Prurido .....	12
Fadiga .....	12
Malabsorção e défices de vitaminas lipossolúveis .....	12
Hipercolesterolemia e xantomas .....	13
Síndrome <i>sicca</i> .....	13
Hipotireoidismo .....	13
Terapêutica específica .....	14
Ácido ursodesoxicólico .....	14
Ácido obetecólico .....	14
Metotrexato e Colchicina .....	14
Transplante hepático .....	15
Novas promessas terapêuticas .....	16
Budesonido .....	16
Fibratos .....	16
Terapêutica tripla com AUDC, budesonido e micofenolato mofetil .....	16
Antivirais .....	17
Transplantação de células mesenquimais .....	17
Rituximab .....	17
Ustekinumab .....	17
Conclusão .....	18
<i>Take-home messages</i> .....	18
Agradecimentos .....	19
Bibliografia .....	20

## **Acrónimos**

AE2: Canal aniónico 2

AMA: Anticorpos mitocondriais

AOC: Ácido obeticólico

AUDC: Ácido ursodesoxicólico

CBP: Colangite biliar primária

CTLA-4: Proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos

CYP7A1: Citocromo P450 7A1

FA: Fosfatase alcalina

FGF19: Fator de crescimento dos fibroblastos 19

FXR: Recetor farnesóide X

GGT: Gama-glutamyltranspeptidase

HLA: Antígeno leucocitário humano

IFN- $\gamma$ : Interferão gama

IL-4: Interleucina 4

IL-12: Interleucina 12

PDC-E2: Subunidade E2 do complexo piruvato desidrogenase

PPAR: Recetores ativados pelo proliferador de peroxissoma

STAT4: Transdutor de sinal e ativador da transcrição 4

TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa

## **Introdução**

A CBP, previamente designada de cirrose biliar primária, é uma doença colestática crónica que evolui para cirrose. Apesar da sua etiologia não estar completamente esclarecida, é consensualmente considerada como uma doença autoimune, devido à grande preponderância da doença no sexo feminino (rácio M:H de 10:1) [1], aos autoanticorpos específicos AMA, e a certas características histológicas, nomeadamente o infiltrado inflamatório nos espaços periportais.

Inicialmente, a CBP era considerada uma doença rara e fatal [2], em parte devido ao atraso diagnóstico até estadios mais avançados e à falta de opções terapêuticas, com uma grande taxa de doentes a necessitar de transplante hepático. A sua prevalência aumentou nos últimos anos, provavelmente relacionada com a acessibilidade aos cuidados de saúde, estimando-se cerca de 20 a 40 casos por 100.000 pessoas [3]. A introdução do AUDC em 1998 [4] melhorou o prognóstico destes doentes. No entanto, os doentes com resposta parcial ou nula ao AUDC evidenciam um maior risco de progressão da doença. O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos moleculares por detrás da CBP e de outras doenças autoimunes abre caminho para a investigação de novas terapêuticas potencialmente mais específicas e eficazes.

Ao longo deste trabalho, irei abordar a fisiopatologia da CBP, a terapêutica disponível atualmente e os potenciais novos fármacos sob investigação.

## **Fisiopatologia**

Apesar da etiologia da CBP não estar completamente esclarecida, reconhece-se a importância e a complexidade da interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que levam a um ciclo de lesão imunomediada das células epiteliais dos ductos biliares e colestase, exemplificado na Figura 1.

A PDC-E2 é expressada durante a apoptose das células epiteliais biliares, sendo subsequentemente endocitada por células apresentadoras de antígeno. A ativação de células T autoreativas e a produção de autoanticorpos pelos plasmócitos, estimuladas por citocinas inflamatórias, das quais se destaca a interleucina 12 (IL-12) e o interferão gama (IFN- $\gamma$ ), são as principais responsáveis pela perda da tolerância imunológica e lesão epitelial [1].

A ductopénia resultante da lesão e apoptose das células epiteliais biliares é um dos mecanismos responsáveis pela colestase. Contudo, a ductopénia significativa é um

evento tardio, o que significa a desregulação de mecanismos funcionais, podendo explicar as alterações colestáticas precoces verificadas. O canal aniônico 2 (AE2) é o responsável pela secreção de bicarbonato necessária à manutenção de um pH biliar superior a 7.4, que juntamente com a camada de glicocálix, protege os colangiócitos contra os ácidos biliares conjugados indutores de apoptose. Está demonstrado que doentes com CBP têm uma redução da expressão génica de AE2 no fígado [5], levando a acumulação de bicarbonato intracelular, aumento da atividade da adenil ciclase, libertação de cálcio do retículo endoplasmático e indução da apoptose, com a expressão imunogénica de PDC-E2 [6]. A constante apoptose seguida de proliferação compensatória resulta na redução dos ductos funcionais, com ductopénia, fibrose e agravamento da colestase.

### **Fatores genéticos**

Estudos familiares e populacionais demonstraram taxas de concordância superiores em gémeos monozigóticos do que em gémeos dizigóticos e *clustering* familiar de doentes com CBP [3], sugerindo um papel importante da suscetibilidade genética no desenvolvimento da doença.

O estudo dos polimorfismos dos genes HLA demonstrou a associação de certos alelos com uma variedade de doenças autoimunes. No caso da CBP, os polimorfismos HLA-DRB1\*07 e HLA-DRB1\*08 parecem contribuir para o desenvolvimento da doença, enquanto que os HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*12, HLA-DRB1\*13 e HLA-DRB1\*15 são considerados alelos protetores [7].

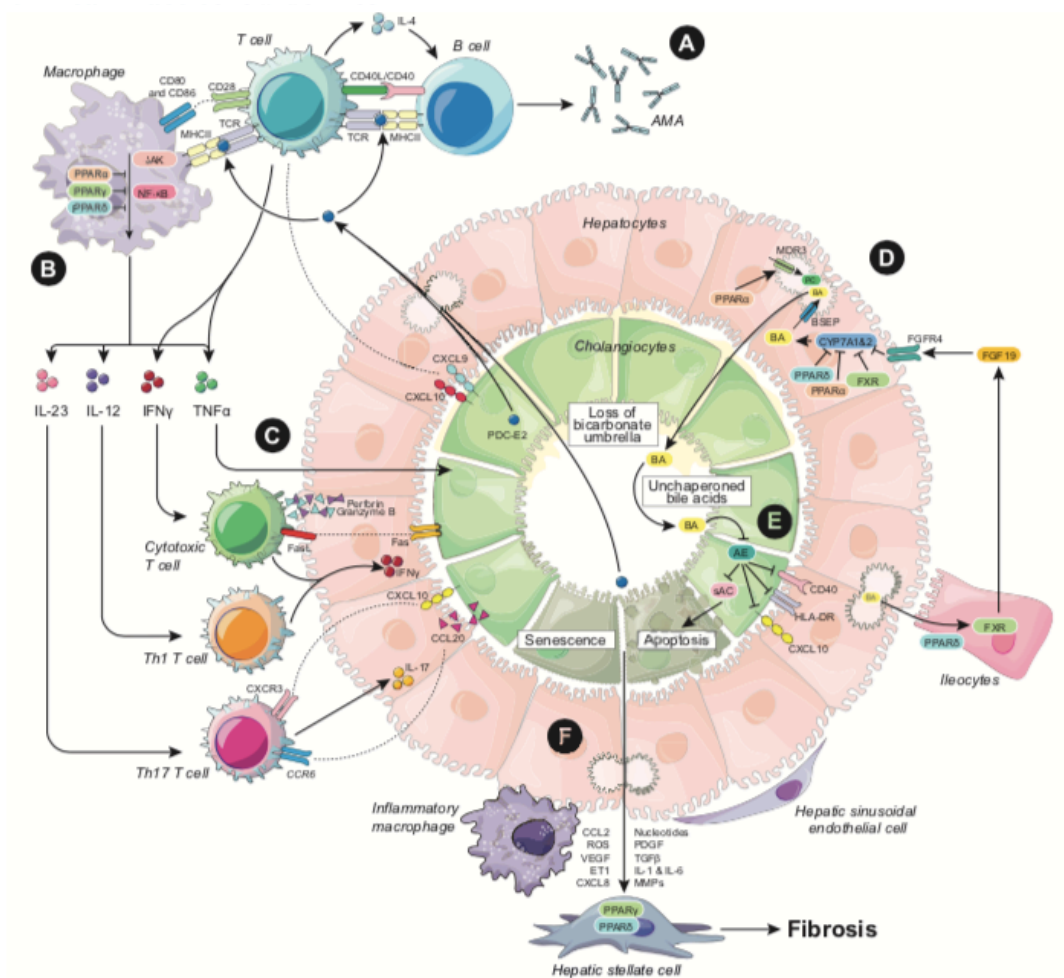
No entanto, apenas uma minoria dos doentes com CBP são portadores destes alelos. A pesquisa de outros genes, através de *Genome-wide association studies*, revelou mais de 30 loci não relacionados com o HLA que podem contribuir para o desenvolvimento da CBP, dos quais destaco os polimorfismos genéticos associados à IL12 e ao seu recetor, os ativadores de vias de transcrição como o transdutor de sinal e ativador da transcrição 4 (STAT4) e a regulação da atividade linfocitária pela proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA4) [3]. Assim, a fisiopatologia da CBP pode estar associada não só a alterações da regulação imunológica que despoleta a doença, mas também à diminuição da supressão da resposta inflamatória após o seu início.



### **Fatores ambientais**

A desconjugação dos ácidos biliares por parte da flora intestinal ativa o (FXR), um recetor nuclear para os ácidos biliares predominantemente expressado no intestino e no fígado. Quando ativado, este recetor leva ao aumento da produção de fator de crescimento dos fibroblastos 19 (FGF19) que, por sua vez, diminui a expressão de uma enzima-chave para a síntese dos ácidos biliares, o citocromo P450 7A1 (CYP7A1), e aumenta a excreção destes ácidos. Assim, este mecanismo de *feedback* protege contra a toxicidade dos ácidos biliares quando estes são produzidos em excesso [5].

Por outro lado, os ácidos biliares podem inibir o crescimento de certas bactérias, alterando o microbioma e a permeabilidade intestinal, o que permite que o sistema imunitário seja estimulado persistentemente por antígenos entéricos, condicionando a perda de tolerância imunológica característica da CBP. A disbiose da flora intestinal pode também alterar significativamente o tipo e quantidade de ácidos biliares presentes no intestino, influenciando o balanço imunológico e tóxico do eixo enterohepático [7].

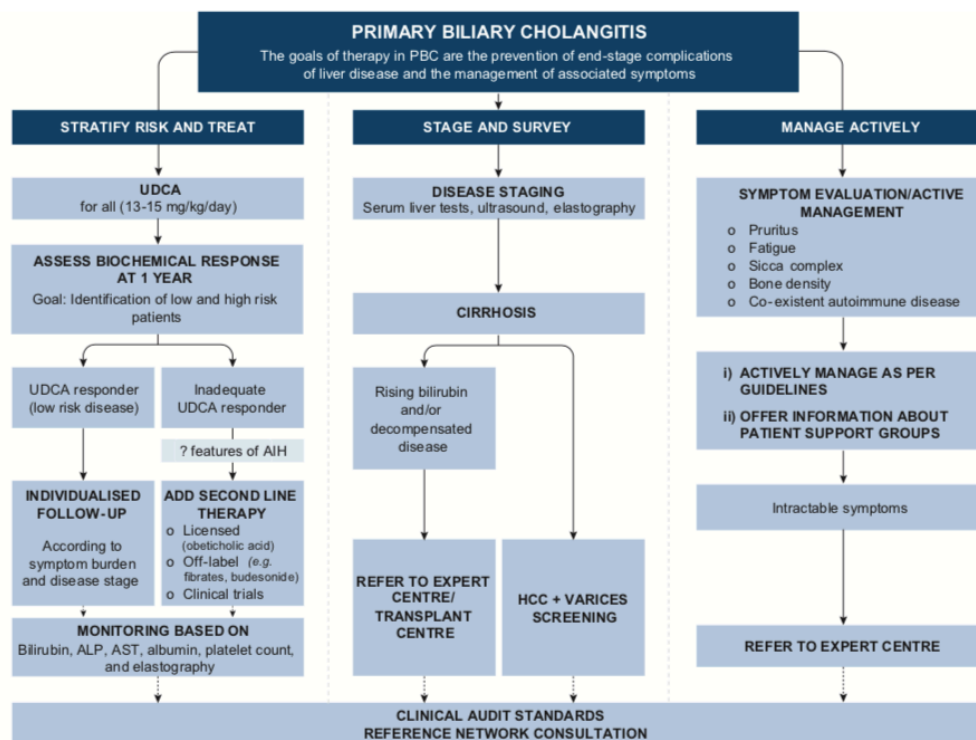


**Figura 1.** Ciclo de lesão das células epiteliais dos ductos biliares. (A) Ativação de células B com produção de AMA contra PDC-E2. (B) Ativação de macrófagos. (C) Produção de citocinas inflamatórias pelas células T ativadas, nomeadamente IFN- $\gamma$  (estimula células T citotóxicas), o fator de necrose tumoral TNF- $\alpha$  (induz apoptose das células epiteliais) e a interleucina IL-4 (estimula células B). (D) CYP7A1 converte colesterol em ácidos biliares, excretados para o intestino. A síntese dos ácidos biliares pode estar diminuída se o recetor FXR estiver ativado. (E) Redução da expressão do AE, com diminuição da secreção de bicarbonato, aumento da adenilato ciclase e dos efeitos apoptóticos dos ácidos biliares. (F). Apoptose das células epiteliais, com expressão da PDC-E2 e mediadores que ativam células hepáticas estreladas, células endoteliais e macrófagos pró-inflamatórios, promovendo a fibrogénese e colestase. Adaptada de European Association for the Study of the Liver (2017) *Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis* [8].

## Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica destes doentes assenta em três pilares, detalhados na Figura 2: o controlo dos sintomas e das complicações decorrentes da colestase crónica; o atraso na progressão da doença; e a estratificação dos doentes em baixo ou alto risco de progressão para cirrose, que condiciona a adição de terapias adicionais e o rastreio de complicações como varizes esofágicas e carcinoma hepatocelular.

O método mais validado e com maior aplicabilidade na estratificação dos doentes é a resposta bioquímica ao AUDC após 12 meses de tratamento, com a medição dos valores séricos da fosfatase alcalina e da bilirrubina [8].



**Figura 2.** Fluxograma da gestão terapêutica da CBP. *Adaptada de European Association for the Study of the Liver (2017) Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis [8].*

## Controlo sintomático

Os sintomas e as complicações associados à CBP são variados, podendo afetar significativamente a qualidade de vida dos doentes e ser difíceis de gerir.

### Prurido

O prurido afeta cerca de 60-70% dos doentes e é um sintoma difícil de tratar e existem poucas terapêuticas disponíveis com eficácia a longo prazo.

O anti-histamínico hidroxizina e a colestiramina, uma resina de ácidos biliares, são usados como tratamento de primeira linha.

A rifampicina é considerada em doentes refratários, contudo efeitos adversos como hepatotoxicidade, nefrotoxicidade ou hemólise podem condicionar a interrupção do tratamento. Estudos com antagonistas dos opióides (naltrexona oral ou naloxona endovenosa) e com sertralina demonstraram eficácia na melhoria do prurido [9], bem como a colchicina [24] e o bezafibrato [30].

Para o prurido refratário à terapêutica farmacológica convencional, podem estar indicadas novas terapias experimentais. A fototerapia parece ser eficaz na redução do prurido e ser bem tolerada [10]. Um estudo com plasmaferese resultou na melhoria do prurido durante pelo menos 3 meses [11]. Num estudo utilizando diálise de albumina, 72% dos doentes referiram melhoria imediata do prurido e 51% referiram melhoria sustentada 1 mês após a realização do tratamento [12]. Num estudo retrospectivo, a drenagem nasobiliar demonstrou reduzir o prurido em 89.6% dos doentes, acompanhado da redução significativa da fosfatase alcalina (FA) e da bilirrubina séricas, apesar dos resultados serem apenas transitórios [13].

Para a minoria dos doentes que não toleram ou que não têm resposta a nenhum dos tratamentos mencionados anteriormente, deve-se considerar a realização de transplante hepático [9].

### Fadiga

A fadiga é um sintoma comumente debilitante da CBP. Apesar de não existir nenhum tratamento eficaz, num ensaio clínico utilizando modafinil, um inibidor da recaptação da dopamina, observou-se uma boa resposta a este fármaco em 70% dos doentes [14]. Efeitos adversos incluem insónia, náuseas e cefaleias.

### Malabsorção e défices de vitaminas lipossolúveis

Esteatorreia com perda de peso é uma complicação tardia, em doentes clinicamente ictericos, devido à diminuição da excreção de ácidos biliares para o intestino delgado, que pode ser parcialmente corrigida com restrição da ingestão de gorduras e, se necessário, suplementação calórica com triglicéridos de cadeia média. Raramente,

doentes com síndrome de *sicca* podem ter insuficiência pancreática, melhorando com reposição de enzimas pancreáticas [15].

Os défices vitamínicos podem ser consequência não só da progressão da doença, mas também do tratamento com colestiramina. Deficiência de vitamina A ocorre em cerca de 30% dos doentes, sendo a maioria das vezes assintomática. É tratada com suplementação oral e, em casos raros de cegueira noturna, com administração parentérica da vitamina [16]. Deficiências de vitamina D, E e K são características apenas da doença avançada, com icterícia clinicamente evidente e indicação para transplante hepático [17]. Uma vez que a deficiência de vitamina D pode levar a osteomalacia, deve fazer-se suplementação oral de vitamina D e cálcio quando necessário. Se o doente apresentar sinais de insuficiência hepática, deve fazer suplementação de vitamina K.

#### Hipercolesterolemia e xantomas

Xantelasmas é um sinal relativamente frequente, mas xantomas ocorrem em menos de 5% dos doentes, quando os níveis séricos de colesterol são superiores a 600mg/mL por um período mínimo de 3 meses [18]. Os xantomas tuberosos estão presentes nas superfícies extensoras dos joelhos e cotovelos e são assintomáticos, não sendo necessário nenhum tratamento. Os xantomas planos das superfícies palmares das mãos e plantares dos pés podem ser dolorosos e limitar a mobilidade, podendo ser realizada plasmaferese a cada duas semanas até à normalização dos níveis de colesterol [19]. Apesar da terapêutica antilipídica, os xantomas são um sinal de progressão da doença.

#### Síndrome *sicca* [20]

Para o tratamento da xerofthalmia e xerostomia está recomendado o uso de lágrimas artificiais e de substitutos salivares. Para os casos refratários utilizam-se os parassimpaticomiméticos pilocarpina ou cevimeline.

#### Hipotireoidismo

Cerca de 20% dos doentes com CBP têm ou irão desenvolver ao longo da história natural da doença hipotireoidismo de causa autoimune, tratado com reposição de hormonas tiroideias [22].

## **Terapêutica específica**

Até ao momento, apenas dois fármacos estão aprovados e recomendados para o tratamento da CBP, o AUDC e o AOC.

### AUDC

O AUDC atua através da sinalização de mecanismos pós-transcriptionais que levam ao aumento da secreção de bicarbonato, ácidos biliares e bilirrubina por parte dos hepatócitos e colangiócitos. Este foi o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da CBP e está recomendado como primeira linha com uma administração oral diária de 13-15mg/kg/dia, sendo seguro, bem tolerado e com efeitos adversos mínimos [7]. Apesar de não representar uma cura da doença, o fármaco é eficaz na redução da taxa de progressão, levando a uma melhoria bioquímica e histológica e ao aumento da sobrevida, com uma taxa de sobrevida a 10 anos comparável à da população controlo saudável [23].

Contudo, até 40% dos doentes tem uma resposta inadequada ao UDCA [23] e precisam de terapêuticas adjuvantes.

### AOC

O AOC, derivado do ácido quenodesoxicólico, é um ligando nuclear altamente seletivo e potente para o recetor FXR, diminuindo a síntese e secreção dos ácidos biliares. Demonstrou ser eficaz na redução dos valores de FA,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (GGT) e aminotransferases, mas não na melhoria da sobrevida. Desde 2016, o AOC é o segundo fármaco aprovado para o tratamento da CBP, estando recomendado, numa dose de 5mg/dia, em combinação com o AUDC ou em monoterapia nos doentes com intolerância ao AUDC [8]. O seu principal efeito secundário, dose-dependente, é o agravamento do prurido, que pode obrigar a descontinuação do tratamento [23].

### Colchicina e metotrexato

Estes fármacos, que produzem efeitos imunomodulatórios e anti-inflamatórios, têm sido utilizados no tratamento de alguns doentes em combinação com o AUDC, apesar da sua eficácia não estar comprovada.

Uma revisão sistemática de 10 ensaios clínicos com colchicina não evidenciou benefícios bioquímico ou histológico, diminuição da necessidade de transplante ou aumento da sobrevida, mas demonstrou melhoria das queixas de prurido [24].

Uma meta-análise de 5 ensaios clínicos utilizando o metotrexato não evidenciou melhoria da sobrevida ou diminuição da necessidade de transplante [25].

### Transplante hepático

A CBP tem indicações para transplante hepático, descritas na tabela 1. Apesar da taxa de transplantação ter diminuído após a introdução do AUDC, estima-se que um quarto dos doentes ainda necessite desta intervenção [26].

**Tabela 1.** Indicações para transplante hepático em doentes com CBP. *Adaptado de Neuberg J. (2003) Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence [27].*

Sintomáticas
Prurido e/ou encefalopatia intratáveis
Doença hepática terminal
Bilirrubina sérica >8 mg/dL
Albumina sérica <2,5 g/dL
Ascite refratária a terapêutica médica
Peritonite bacteriana espontânea
Síndrome hepatopulmonar
Síndrome hepatorenal
Carcinoma hepatocelular <5cm

Os resultados pós-transplante são bastante favoráveis, com uma taxa de sobrevida estimada em 90% a 1 ano e em 83% a 5 anos [26]. A rejeição, aguda ou crônica, é superior nos doentes transplantados por indicação de etiologia autoimune, como é o caso da CBP [27].

Outra complicação possível é a recorrência da doença primária, com uma prevalência de cerca de 20%. No entanto, esta não parece ter um impacto a longo prazo significativo na sobrevida do doente e do enxerto. A reinstituição do AUDC pode prevenir a recorrência ou resultar na melhoria clínica dos doentes com CBP recorrente diagnosticada [26].

## **Novas promessas terapêuticas**

O maior conhecimento dos mecanismos moleculares de doença tem permitido o estudo de novos fármacos potencialmente mais específicos e eficazes, estando neste momento a decorrer ensaios clínicos com vários fármacos diferentes.

### Budesonido

Os corticosteroides têm inúmeros efeitos anti-inflamatórios, desde a supressão de citocinas pró-inflamatórias como a IL-12, TNF-alfa e IFN-gama, até à inibição das respostas imunitárias celulares pela diminuição da ativação de células B e T [23]. O budesonido é um glucocorticoide cuja ação no recetor é 15 a 20 vezes superior à da prednisolona. 90% é metabolizado pelo fígado no efeito de primeira passagem, o que resulta numa diminuição significativa dos efeitos adversos sistémicos [8]. Dois estudos randomizados utilizando budesonido (6-9mg/dia) em combinação com o AUDC demonstraram superioridade em relação ao AUDC em monoterapia na melhoria dos parâmetros analíticos e histológicos, em doentes com estadios I-III [28,29].

### Fibratos

Os fibratos, agonistas dos recetores ativados pelo pelo proliferador de peroxissoma (PPAR), regulam a expressão de genes importantes para o metabolismo lipídico, diminuem a síntese e aumentam a secreção dos ácidos biliares, e diminuem a resposta inflamatória [23]. Um estudo utilizando bezafibrato em combinação com AUDC resultou na normalização da fosfatase alcalina e na redução do prurido em, respetivamente, 54% e 96% dos doentes [30]. Num outro estudo em que se adicionou fenofibrato a doentes com resposta inadequada ao AUDC, observou-se uma diminuição da mortalidade, descompensação hepática e necessidade de transplante [31]. No entanto, foram reportados alguns efeitos adversos, nomeadamente esofagite, mialgias, elevação das transaminases, da creatinina e da creatinina cinase, desconhecendo-se os efeitos e os resultados clínicos a longo-prazo [23].

### Terapêutica tripla com AUDC, budesonido e micofenolato mofetil

Um estudo utilizando esta terapêutica tripla em doentes com doença grave e com uma resposta inadequada à monoterapia com AUDC evidenciou melhoria analítica e histológica em 87% dos doentes [32].



### Antivirais

O isolamento de partículas virais presentes no epitélio biliar de doentes com CBP e a sua associação com a expressão do PDC-E2 sugere a possibilidade de infeções virais desempenharem um papel na fisiopatologia da doença [23]. Um estudo randomizado e controlado utilizando uma combinação do inibidor da síntese de ácidos nucleicos lamivudina com o inibidor da transcriptase reversa zidovudina demonstrou melhorias bioquímicas significativas, com boa tolerância [33].

### Transplantação de células estaminais mesenquimais

As células estaminais mesenquimais são células pluripotentes, com capacidade de diferenciação em várias linhagens celulares e de promover a regeneração tecidual, com a particularidade de inibirem a proliferação das células T e de aumentar a proporção de células T reguladoras [23]. A infusão destas células em dois ensaios clínicos recentes demonstrou melhoria analítica e sintomática significativa, sem evidência de efeitos adversos [34, 35].

### Rituximab

O antígeno de superfície das células B, CD20, é um elemento importante nas respostas imunológicas aos estímulos antigénicos [23]. Dois estudos com o anticorpo rituximab evidenciaram uma descida dos valores séricos da FA e uma redução do prurido em doentes com resposta incompleta ao AUDC [36, 37].

### Ustekinumab

Estudos utilizando o ustekinumab, um anticorpo monoclonal contra a IL-12, em doentes com resposta inadequada ao AUDC demonstraram apenas resultados modestos na redução dos valores séricos de FA e das concentrações biliares [38]. Isto pode ser explicado pelo facto de, num estadio mais avançado, a destruição celular e fibrose causadas pela toxicidade dos ácidos biliares não reverter com a terapêutica imunossupressora [5], pelo que serão necessários mais estudos de forma a compreender em que subpopulação de doentes este anticorpo poderá ser mais eficaz.

## **Conclusão**

A CBP é uma doença autoimune e colestática rara, em que cerca de um quarto dos doentes progridem para insuficiência hepática terminal com necessidade de transplante hepático.

Por ser uma doença colestática autoimune, os alvos terapêuticos da CBP poderão ser divididos em dois grupos: por um lado, a modulação do sistema imunitário com imunossuppressores ou imunomoduladores, que podem atuar nas várias vias da imunidade inata e adaptativa, da apoptose e da fibrogénese, com o objetivo de reconstituir a tolerância imunitária; por outro, a diminuição da síntese e aumento da excreção dos ácidos biliares através da ativação ou inativação de várias enzimas e recetores ou da modulação do microbioma intestinal.

Todos os doentes devem receber tratamento com AUDC 13-15mg/kg/dia indefinidamente, uma vez que é o único tratamento aprovado capaz de modificar a história natural da doença. O AOC deve ser adicionado ao esquema terapêutico dos doentes que tiverem uma resposta incompleta ou inadequada ao AUDC. O próximo passo, para os doentes que mantêm alterações analíticas e progressão histológica apesar da terapêutica combinada, não está bem definido, devido à falta de evidência sustentada em relação à eficácia e segurança de outros fármacos, como o budesonido e os fibratos, apesar dos resultados promissores dos ensaios clínicos. São, assim, necessários mais estudos para podermos oferecer a estes doentes um leque mais variado e personalizado de tratamentos e melhorar o prognóstico.

## ***Take-home messages***

- Apesar de rara, a CBP é uma causa importante de doença hepática crónica, devendo estar incluída no diagnóstico diferencial de colestase.
- O tratamento é dirigido à prevenção da progressão da doença e ao tratamento das complicações, nomeadamente o prurido, os défices vitamínicos e o hipotireoidismo.
- AUDC 13-15mg/kg/dia é o fármaco de 1ª linha, estando indicado para todos os doentes.
- Os doentes com resposta inadequada têm pior prognóstico, com uma evolução mais rápida da doença. Deve ser associado ao seu esquema terapêutico AOC 5mg/dia.
- O transplante hepático deve ser considerado em doentes com insuficiência hepática terminal e prurido intratável.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, agradeço à Dra. Narcisa, pela sua ajuda e orientação na realização deste trabalho.

Agradeço aos meus amigos por fazerem parte da minha vida e do meu percurso académico, pelo companheirismo, força e, sobretudo, toda a alegria que me trouxeram.

Por último, agradeço aos meus pais e ao meu irmão, pois sem o seu apoio incondicional e palavras de incentivo nada disto seria possível.

## **Bibliografia**

- [1] Tanaka A., Leung P. S. C., Young H. A., and Gershwin, M. E. (2017) Toward Solving the Etiological Mystery of Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology Communications* 1:275-287.
- [2] Floreani A., Tanaka A., Bowlus C., and Gershwin M. E. (2017) Geoepidemiology and changing mortality in primary biliary cholangitis. *Journal of Gastroenterology* 52:655–662.
- [3] Joshita S., Umemura T., Tanaka E., and Ota M. (2017) Genetic Contribution to the Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Immunology Research* Vol. 2017 ID3073504.
- [4] Chascsa D., Carey E. J., and Lindor K. D. (2017) Old and new treatments for primary biliary cholangitis. *Liver International* 37:490-499.
- [5] Molinaro A., and Marschall H-U. (2017) Why Doesn't Primary Biliary Cholangitis Respond to Immunosuppressive Medications?. *Current Hepatology Reports* 16:119-123.
- [6] Chang J-C., Go S., de Waart D. R, Munoz-Garrido P., Beuers U., Paulusma C. C., and Elferink R. O. (2016) Soluble Adenylyl Cyclase Regulates Bile Salt-Induced Apoptosis in Human Cholangiocytes. *Hepatology* 64(2):522-534.
- [7] Li M., Zheng H., Tian Q-B., Rui M-N., and Liu D-W. (2014) HLA-DR polymorphism and primary biliary cirrhosis: evidence from a meta-analysis. *Archives of Medical Research* 45(3):270–279.
- [8] European Association for the Study of the Liver (2017) Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 67:145-172.
- [9] Trivedi H. D., Lizaola B., Tapper E. B., and Bonder A. (2017) Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis: A Narrative Review. *The American Journal of Medicine* 130:744.e1-744.e7.
- [10] Decock S., Roelandts R., and Steenbergen W. V. (2012) Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *Journal of Hepatology* 57:637-641.
- [11] Krawczyk M., Liebe R., Wasilewicz M., Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Milkiewicz P. (2017) Plasmapheresis exerts a long-lasting antipruritic effect in severe cholestatic itch. *Liver International* 37:743-747.
- [12] Pares A., Herrera M., Aviles J., Sanz M., and Mas A. (2010) Treatment of resistant

pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *Journal of Hepatology*. 53:307-312.

[13] Hegade V. S., Krawczyk M., and Kremer A. E. (2016) The safety and efficacy of nasobiliary drainage in the treatment of refractory cholestatic pruritus: a multicentre European study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 43:294-302.

[14] Ian G. S., de Jongh M., and Kaplan M. M. (2009) Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Digestive Diseases and Sciences* 54:2242-2246.

[15] Levy C., and Lindor K. D. (2003) Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis. *Clinical Liver Disease* 7:901-910.

[16] Phillips J. R., Angulo P., Petterson T., and Lindor K. D. (2001) Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 96:2745-2750.

[17] Kapan M. M., Goldberg M. J., and Matloff D. S. (1981) Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on vitamin D metabolites in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 81:681-85.

[18] Ahrens E. J., Payne M. A., and Kunker H. G. (1950) Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 29:299

[19] Cohen L. B., Ambinder E. P., and Wolke A. M. (1985) Role of plasmapheresis in primary biliary cirrhosis. *Gut* 26:291.

[20] Lindor K. D., Gershwin M. E., and Poupon R. (2009) Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 50:291.

[21] Navasa M., Parés A., and Bruguera M. (1987) Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. Relationship with histological features. *Journal of Hepatology* 5:292.

[22] Elta G. H., Sepersky R. A., and Goldberg M. J. (1983) Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* 28:971.

[23] Ali A. H., Tabibian J. H., Carey E. J., and Lindor K. D. (2016) Emerging drugs for the treatment of Primary Biliary Cholangitis. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 21:39-56.

[24] Gong Y., and Glud C. (2005) Colchicine for primary biliary cirrhosis: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review of randomized clinical trials. *American Journal of Gastroenterology* 100:1876.

[25] Giljaca V., Poropat G., Stimac D., and Glud C. (2010) Methotrexate for primary

biliary cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews CD004385.

[26] Visseren T., and Murad S. D. (2017) Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and auto-immune hepatitis after liver transplantation. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 31:187-198

[27] Neuberger J. (2003) Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence. *Journal of Hepatology* 39:142-148.

[28] Leuschner M., Maier K. P., and Schlichting J. (1999) Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 117:918.

[29] Rautiainen H., Kärkkäinen P., and Karvonen A. L. (2005) Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 41:747.

[30] Reig A., Sesé P., and Parés A. (2018) Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Response. *American Journal of Gastroenterology* 113:49.

[31] Cheung A. C., Lapointe-Shaw L., and Kowgier M. (2016) Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 43:283.

[32] Rabahi N., Chrétien Y., and Gaouar F. (2010) Triple therapy with ursodeoxycholic acid, budesonide and mycophenolate mofetil in patients with features of severe primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 34:283.

[33] Mason A. L., Farr G. H., and Xu L. (2004) Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 99:2348.

[34] Wang L., Li J., and Liu H. (2013) Pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 28:85–92.

[35] Wang L., Han Q., and Chen H. (2014) Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with UDCA-resistant primary biliary cirrhosis. *Stem Cells and Development* 23:2482–2489.

[36] Tsuda M., Moritoki Y., and Lian ZX. (2012) Biochemical and

immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 55:512–521.

[37] Myers R. P., Swain M. G., and Lee S. S. (2013) B-cell depletion with rituximab in patients with primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid. *American Journal of Gastroenterology* 108:933–941.

[38] Mousa H. S., Lleo A., and Invernizzi P. (2015) Advances in pharmacotherapy for primary biliary cirrhosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 16:633–643.